



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 167 071
A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 85107673.7

⑮ Int. Cl. 4: C 07 H 23/00
A 61 K 31/70

⑭ Anmeldetag: 21.06.85

⑯ Priorität: 30.06.84 DE 3424217

⑰ Anmelder: BEHRINGWERKE Aktiengesellschaft
Postfach 1140
D-3550 Marburg 1(DE)

⑭ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.01.86 Patentblatt 86/2

⑲ Erfinder: Kolar, Cenek, Dr.
Deutschhausstrasse 20
D-3550 Marburg 1(DE)

⑳ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

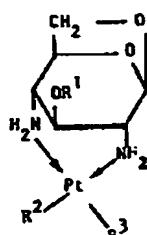
⑳ Erfinder: Kraemer, Hans-Peter, Dr.
Birkweg 18
D-3550 Marburg (DE)

㉑ Erfinder: Dehmel, Konrad
Blumengarten 11
D-3550 Marburg-Michelbach (DE)

㉒ Vertreter: Meyer-Duhauer, Karl-Hermann, Dr. et al.
HOECHST Aktiengesellschaft Zentrale Patentabteilung
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)

㉓ Cis-Platin(II)-Komplexe mit Diaminozucker-Derivaten als Liganden, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltendes Arzneimittel.

㉔ Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel I beschrieben,



R² und R³ zusammen das Dianion einer organischen Säure, besonders der Oxal-, Malon-, Hydroxymalon-, Bernstein-, Malein-, Aconit-, 3,6,9-Trioxaundecandi-, 1,1- oder 1,2-Cyclobutanedicarbon-, 3- oder 4-Carboxyphthal- oder 3,4-Dicarboxyphthalsäure oder

R² und R³ zusammen eine wiederkehrende anionische Einheit einer polymeren Verbindung, besonders Dextrans-, Chondroitin- oder Galectansulfat, Polyglutaminsäure oder Polyitaconsäure darstellen, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ein diese Verbindungen enthaltendes Arzneimittel.

worin

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen oder eine in der Kohlenhydratchemie übliche Schutzgruppe, besonders eine Benzyl-, Tetrahydropyran-, Acetyl-, Halogenacetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl- oder para-Toluolsulfonyl-Gruppe,

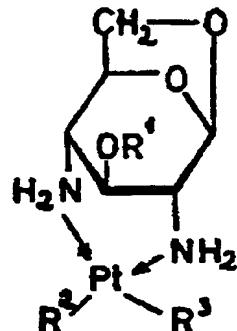
R² und R³ gleich sind und Chlorid, Bromid oder Jodid oder Hydroxy-, Nitrat-, Acetat-, Trifluoacetat-, Trifluormethansulfonat-, Toluolsulfonat oder Perchlorat oder

R² Sulfat oder Carbonat und R³ H₂O oder

EP 0 167 071 A2

Cis-Platin(II)-Komplexe mit Diaminozucker-Derivaten als Liganden, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltendes Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen oder eine in der Kohlenhydratchemie übliche Schutzgruppe, besonders eine Benzyl-, Tetrahydropyran-, Acetyl-, Halogenacetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl- oder para-Toluolsulfonyl-Gruppe,

R² und R³ gleich sind und Chlorid, Bromid oder Jodid oder Hydroxy, Nitrat, Acetat, Trifluoracetat, Trifluormethansulfonat, Toluolsulfonat oder Perchlorat oder R² Sulfat oder Carbonat und R³ H₂O oder R² und R³ zusammen das Dianion einer organischen Säure, besonders der Oxal-, Malon-, Hydroxymalon-, Bernstein-, Malein-, Aconit-, 3,6,9-Trioxaundecandi-, 1,1- oder 1,2-Cyclobutandicarbon-, 3- oder 4-Carboxyphthal- oder 3,4-Dicarboxyphthalsäure oder R² und R³ zusammen eine wiederkehrende anionische Ein-

heit einer polymeren Verbindung, besonders Dextran-, Chondroitin- oder Galactansulfat, Polyglutaminsäure oder Polyitaconsäure darstellen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ein diese Verbindungen enthaltendes Arzneimittel.

Es ist bekannt, daß cis-Platin-Komplexe der allgemeinen Formel $cis\text{-}L_2\text{PtX}_2$, wobei L ein neutraler Ligand, wie NH_3 oder organisches Amin und X ein anionischer Ligand, wie 10 Chlorid oder Sulfat ist, Antitumorwirkung besitzen (Cisplatin - Current Status and New Developments; Edts.: A.W. Prestayko, S.T. Crooke, S.K. Carter, Academic Press, 1980). In DE 31 08 842 A1 sind cis-Platin(II)-Komplexe beschrieben, deren Liganden zwei gleiche Aminozucker 15 sind. Zum Beispiel aus L.M. Hall, J.Clin.Hemat.Oncol. 7/1, 231, 1977, ist es bekannt, daß in dem cis-Platin-Komplex die Amino-Liganden die zytostatische Wirksamkeit und die anionischen Liganden die Toxizität bestimmen.

20 Cis- $(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2$ ist als Arzneimittel eingeführt.

Die vorliegende Erfindung hatte sich zur Aufgabe gestellt, cis-Platin-Komplexe herzustellen, in denen ein Diaminozucker als zweizähniger Ligand fungiert und eine 25 therapeutisch vertretbare anionische Verbindung als Ligand die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften günstig beeinflußt.

Gelöst wurde diese Aufgabe durch die Herstellung von 30 Verbindungen mit der voranstehenden Formel I und den zu dieser Formel angegebenen Definitionen.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die 2,4-Diaminozucker-cis-Platin-Komplexe der allgemeinen Formel I 35 zytostatisch wirksam sind und eine wesentlich niedrigere Toxizität als die Stammverbindung cis- $(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2$ aufweisen.

Bevorzugt werden im Rahmen der Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen oder eine Benzyl-, Tetrahydropyran-, Ace-

5 tyl- oder Methansulfonylgruppe,

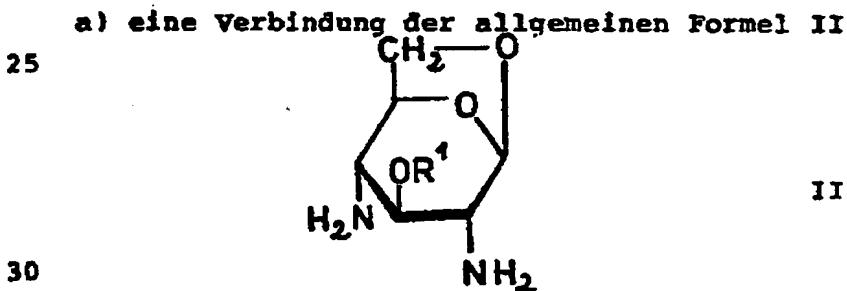
R² und R³ gleich sind und Chlorid, Jodid, Nitrat, Hydroxy, Acetat, Trifluoracetat, Trifluorsulfonat, Toluolsulfonat oder Perchlorat oder

R² Sulfat oder Carbonat und R³ H₂O oder

10 R² und R³ zusammen das Dianion einer organischen Säure, besonders der Oxal-, Malon-, Hydroxymalon-, Bernstein-, Malein-, Aconit-, 3,6,9-Trioxaundecandi-, 1,1- oder 1,2-Cyclobutandicarbon-, 3- oder 4-Carboxyphthal- oder 3,4-Dicarboxyphthalsäure oder

15 R² und R³ zusammen eine wiederkehrende anionische Einheit einer polymeren Verbindung, besonders Dextransulfat, Chondroitinsulfat, Galactansulfat, Polyglutaminsäure oder Polyitaconsäure darstellen.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man



in der R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen oder eine in der Kohlenhydrat-chemie übliche Schutzgruppe, besonders eine Benzyl-,

35 Tetrahydropyran-, Acetyl-, Halogenacetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl- oder para-Toluolsulfonyl-Gruppe ist, mit

K_2PtX_4 , worin X ein Chlorid- oder Jodid-Ion darstellt, in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Wasser, DMF oder DMSO oder deren Mischungen mit THF, Dioxan, Methanol oder Ethylenglycoldimethylether bei einer Temperatur von

5 0°C bis 80°C, bevorzugt 10°C bis 40°C, in an sich bekannter Weise zu einem Reaktionsprodukt der allgemeinen Formel I umsetzt, in der R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt und R² und R³ Chlorid oder Jodid bedeuten,

10 b) das Produkt von Stufe a) in an sich bekannter Weise mit einer anorganischen oder organischen Silber-I-Verbindung wie Silber-oxid, -nitrat, -sulfat, -carbonat, -perchlorat, -acetat, -trifluoracetat, -trifluormethansulfonat oder -para-toluolsulfonat in Gegenwart von

15 Wasser oder einem organischen Lösungsmittel wie DMF, DMSO, THF, Dioxan oder Methanol oder deren wässrigen Mischungen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt, worin R² und R³ das Anion der eingesetzten Silberverbindung darstellen,

20 c) in dem Produkt von Stufe b) in an sich bekannter Weise die anionischen Liganden R² und R³, bevorzugt Nitrat oder Perchlorat, gegen eine anionische Verbindung, die sich von einem Alkali-Salz einer Carbon- oder Sulfonsäure ableitet, austauscht. Solche anionischen Verbindungen sind Dicarbonsäuren wie Oxal-, Malon-, Hydroxymalon-, Bernstein-, Maleinsäure, Phthalsäure, 1,1- oder 1,2-Cyclobutandicarbonsäure, 3,6,9-Trioxaundecandsäure, Tri- oder Oligocarbonsäuren wie Aconitsäure, 3- oder 4-Carboxyphthalsäure, 3,4-Dicarboxyphthalsäure, polymere Verbindungen wie Polyglutaminsäure, Polyitaconsäure, Dextransulfat, Chondroitinsulfat oder Galactansulfat.

25 Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel, die eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I als Wirkstoff enthalten. Neben den üblichen pharmazeutischen

Konfektionierungs- und/oder Verdünnungsmitteln können diese Arzneimittel neben den Verbindungen der Formel I zur Unterstützung der Therapie gegebenenfalls auch noch weitere Wirkstoffe enthalten, sofern diese mit den er-

5 findungsgemäßen Verbindungen der Formel I zusammen keine unerwünschten Nebenwirkungen zeigen. Die Dosierungs- und Anwendungsweise entspricht im wesentlichen der für cis-(NH₃)₂PtCl₂ bekannten, wobei aber aufgrund der größeren therapeutischen Breite (wesentlich geringere Toxizität) 10 der erfindungsgemäßen Verbindungen auch höhere Dosierungen und/oder eine häufigere Verabreichung in Frage kommen.

15 Ermittlung der zytotoxischen Aktivität

Die Bestimmung der zytostatischen Wirksamkeit der hier beschriebenen Verbindungen erfolgte an L1210 Leukämiezellen der Maus. Im einzelnen wurden folgende Test-

20 systeme verwendet:

a) Proliferationsassay

Bei dieser Methode wird *in vitro* nach Inkubation der 25 Zellen mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanz ermittelt, inwieweit die Zellen radioaktiv markierte DNA-Vorläufer (z.B. Cl⁴ markiertes Thymidin) einbauen können. Unbehandelte L1210 Zellen werden den gleichen Testbedingungen unterworfen und 30 dienen als Kontrolle. Im folgenden sei die Methode kurz beschrieben:

L1210 Zellen in exponentieller Wachstumsphase (5×10^3 /ml in RPMI 1640) werden in einer Mikrotitrationsplatte 35 72 Stunden mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanz inkubiert (37°C, 5 % CO₂, 95 % relative

Luftfeuchte). Kontrollen bestehen aus Zellen, die lediglich mit frischem Medium inkubiert werden. Alle Bestimmungen werden als 4-fach Bestimmungen durchgeführt. Nach 65 Stunden werden 50 µl Cl⁴ Thymidin (1,5 µc/ml) zugegeben, um die DNA der Zelle radioaktiv zu markieren. Nach 7 Stunden Inkubation werden die Zellen abgesaugt, die DNA mit 5 tiger Trichloressigsäure gefällt und nacheinander mit Wasser oder Methanol gewaschen.

5
10
15
20
25
30
35

Nach Trocknung bei 50°C wird die in die DNA eingebaute Radioaktivität nach Zugabe von 5 ml Szintillationsflüssigkeit ermittelt. Die Ergebnisse werden angegeben als Verhältnis des Szintillationsindex nach Inkubation mit der Testsubstanz in Prozent der unbehandelten Kontrolle. Aus den so erhaltenen Meßwerten wird die Dosiswirkungskurve ermittelt und grafisch die IC₅₀, d.h. die Konzentration, die unter Testbedingungen den Einbau von radioaktivem Thymidin um 50% gegenüber der Kontrolle erniedrigt, ermittelt. Die IC₅₀ Werte der hier beschriebenen Verbindungen im Vergleich zu Cisplatin (DDP) wurden in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

b) Koloniebildung von L1210 Leukämiezellen in soft agar

Diese Methode dient zum Nachweis eines Einflusses der Testsubstanzen auf das Wachstumsverhalten der Zellen über mehrere Generationen (bei einer Zellzykluszeit von 10-12 Stunden werden in der Testzeit von 7 Tagen etwa 14 aufeinanderfolgende Generationen beobachtet). Zytostatisch wirksame Substanzen bewirken in diesem Test eine Reduktion der zu beobachtenden Koloniezahl gegenüber einer unbehandelten Kontrolle. Im einzelnen wird der Test wie folgt durchgeführt:

500 Leukämiezellen pro Platte werden mit unterschiedlichen Konzentrationen von Testsubstanz 1 Stunde bei 37°C inkubiert. Anschließend werden die Zellen zweimal mit McCoy5A-Medium gewaschen und schließlich in Petrischalen nach Zusatz von 0.3 % Agar ausgegossen. Kontrollen werden lediglich mit frischen Medium inkubiert. Anstelle der ein-stündigen Inkubation wird in manchen Fällen unterschiedliche Konzentrationen und Testsubstanz der oberen Agarschicht zugemischt, um so eine kontinuierliche Exposition der Zellen über die gesamte Inkubationszeit zu erreichen. Nach Erstarren des Agars werden die Platten im Brutschrank 7 Tage bei 37°C inkubiert (5 % CO₂, 95 % relative Luftfeuchtigkeit). Anschließend wird die Anzahl der entstandenen Kolonien mit einem Durchmesser von mehr als 60 µ gezählt. Die Ergebnisse werden angegeben als Koloniezahl in behandelten Agarplatten in Prozent der unbehandelten Kontrolle. Aus der so erhaltenen Dosiswirkungskurve wird die IC₅₀ als Maß für die Wirksamkeit der Substanz ermittelt. Die Ergebnisse für die hier beschriebenen Verbindungen im Vergleich zu Cisplatin sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

c) Ermittlung der akuten Toxizität

25

Zur Ermittlung der akuten Toxizität werden NMRI-Mäusen am Tag 0 unterschiedliche Dosen der Testsubstanz, gelöst in 0.5 ml physiologischer Kochsalzlösung, intravenös injiziert. Kontrollgruppen erhalten lediglich 0.5 ml physiologischer Kochsalzlösung. Pro Konzentration der Testsubstanz werden 5 Mäuse verwendet. Am Tag 14 wird die Zahl der Überlebenden Mäuse ermittelt und daraus nach der Litchfield Wilcoxon Methode die LD₅, LD₅₀ und LD₉₅ ermittelt. Die Toxizität der hier beschriebenen Verbindungen im Vergleich zu Cisplatin ist in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Ermittlung der zytotoxischen Aktivität

5

	<u>Verbindung</u>	<u>Testsystem</u>		
		a	b	c
10	15	0,22	0,33	79,8
	16	2,0	0,7	-
	17	3,2	1,2	-
	18	1,2	3,0	-
	19	2,5	2,8	-
	20	2,8	2,7	-
15	21	0,4	0,72	-
	23	0,8	0,25	-
	24	0,29	0,1	-
	26	1,8	0,45	-
	28	0,36	0,55	17
	29	0,32	0,2	22
20	30	0,38	0,57	187
	34	0,83	0,62	-
	35	0,24	0,15	416
	37	0,7	0,27	>200
	25	0,32	0,14	>200
	39	0,34	0,13	>200
	40	0,47	0,29	36,5

30

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher,
ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiel 1 (Herstellung von 2,4-Diazido-Verbindungen)

1,6-Anhydro-2,4-di-azido-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose
(Verbindung 1)

5

Die Verbindung 1 wurde nach der Vorschrift von H. Koebernick, Dissertation, Hamburg 1975, hergestellt.

1,6-Anhydro-2,4-di-azido-2,4-di-desoxy-3-O-methyl- β -D-

10 glucopyranose (Verbindung 2)

5 g (23,5 mMol) Verbindung 1 wurden in 50 ml trockenem Dioxan gelöst. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 3,96 g Kalium tert.-butylat und 4,0 g Methyljodid gelöst in 30 ml Dioxan zugegeben. Nach 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur war die Reaktion beendet (Dünnschichtchromatographie-Kontrolle in Chloroform/Methanol 10:1). Die Reaktionsmischung wurde i.Vak. eingeengt. Der in Chloroform aufgenommene Rückstand wurde zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde noch säulenchromatographisch (über 250 g Kieselgel, Elutionsmittel Chloroform/Aceton 4:1) gereinigt.

25 Ausbeute: 5 g (Sirup)

IR (cm^{-1}): 3000-2860, 2100, 1120

berechnet (%): C 37,17 H 4,45 N 37,15

gefunden (%): C 37,20 H 4,46 N 37,03

30

Analog der Verbindung 2 wurde die folgende Verbindung synthetisiert:

1,6-Anhydro-2,3-di-azido-3-O-decyl-2,4-di-desoxy- β -D-
35 glucopyranose (Verbindung 3)

IR (cm^{-1}): 3000-2860, 2100, 1120

berechnet (%): C 54,52 H 8,00 N 23,84
gefunden (%): C 54,61 H 8,03 N 23,56

5

1,6-Anhydro-2,4-di-azido-3-O-benzyl-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose (Verbindung 4)

5 g (23,5 mMol) Verbindung 1 wurden in 100 ml trockenem
10 DMF gelöst. Nach der Zugabe von 7,2 g BaO und 9,3 g
 $\text{Ba(OH)}_2 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ wurden der gerührten Suspension 4 g Ben-
zylbromid gelöst in 30 ml DMF zugetropft. Nach 90 min
Röhren unter Feuchtigkeitsausschluß war die Reaktion be-
endet. Die Suspension wurde abfiltriert und das Filtrat
15 wurde i.Vak. eingeengt. Das einheitliche Rohprodukt
wurde noch säulenchromatographisch gereinigt (Elutions-
mittel: Chloroform/Essigester 3:1).

Ausbeute: 5,5 g (77,5 %)

20 IR (cm^{-1}): 3100-2850, 2100, 1500, 1460

berechnet (%): C 51,65 H 4,67 N 27,80
gefunden (%): C 51,71 H 4,64 N 27,73

25

1,6-Anhydro-2,4-di-azido-2,4-di-desoxy-3-O-tetrahydro-
pyranyl- β -D-glucopyranose (Verbindung 5)

5 g (23,5 mMol) Verbindung 1 wurden in 50 ml trockenem
30 Dioxan gelöst und mit 2,7 g 4,5-Dihydropyran und 50 mg
p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Lösung wurde 6 Stunden
bei Raumtemperatur und anschließend noch 1 Stunde bei
50°C gerührt (Dünnschichtchromatogramm: Chloroform/Essig-
ester 6:1). Der Reaktionsmischung wurde Chloroform und
35 Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde noch zwei-
mal mit Wasser gewaschen und anschließend mit Natrium-

sulfat getrocknet. Nach Einengen der organischen Phase i.Vak. wurde der resultierende Sirup säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform/Essigester 9:1).

5

Ausbeute: 5,7 g (82 %)
IR (cm⁻¹): 3000-2900, 2100

10 berechnet (%): C 44,59 H 5,44 N 28,36
gefunden (%): C 44,32 H 5,41 N 28,18

1,6-Anhydro-2,4-di-azido-2,4-di-desoxy-3-O-methansulfonyl-β-D-glucopyranose (Verbindung 6)

15 5 g (23,5 mMol) Verbindung 1 wurden in 50 ml trockenem Pyridin gelöst. Unter Kühlen wurden der gerührten Lösung 2,9 g Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung noch 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Dünnschichtchromatogramm: Chloroform/Methanol 10:1). Nach Einengen des Reaktionsgemisches i.Vak. wurde der resultierende Sirup in Chloroform gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Das Produkt wurde noch säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton 4:1).

Ausbeute: 5,8 g (86 %)
IR (cm⁻¹): 3040-2900, 2100, 1370, 1250, 1180, 1135

30 berechnet (%): C 28,96 H 3,47 N 28,95 S 11,04
gefunden (%): C 28,74 H 3,48 N 28,91 S 10,91

3-0-Acetyl-1,6-anhydro-2,4-di-azido-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose (Verbindung 7)

35

5 g (23,5 mMol) Verbindung 1 wurden mit Acetanhydrid in

Gegenwart von Pyridin umgesetzt. Der Reaktionsansatz wurde nach den in der Kohlenhydratchemie üblichen Methoden aufgearbeitet.

5 Ausbeute: 5,45 g (91 %)
IR (cm^{-1}): 3000-2900, 2100, 1740

berechnet (%): C 37,80 H 3,96 N 33,06
gefunden (%): C 37,83 H 3,97 N 33,02

10

Beispiel 2 (Herstellung von 2,4-Diamino-Verbindungen)

2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose
15 (Verbindung 8)

1,0 g (6,2 mMol) Verbindung 1 wurden in 20 ml eines Lösungsmittelgemisches bestehend aus Essigester/Methanol 2:1 in Gegenwart von 1 g Palladium-Kohle (10 %) hydriert.
20 Das Produkt wurde dünnenschichtchromatographisch verfolgt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 10:1, Entwicklungsreagenz: Ninhydrin). Nach 1 Stunde wurde der Reaktionsansatz sorgfältig abfiltriert und das Filtrat wurde i.Vak. zum Sirup eingeeengt. Das resultierende Produkt wurde zuerst
25 IR-spektroskopisch charakterisiert (Abwesenheit der Azi-dobande bei 2100 cm^{-1}) und dann zur Herstellung der folgenden cis-Platin-Derivate unmittelbar verwendet.
IR (cm^{-1}): 3400-3250, 3000, 2900, 1600

30 Die Verbindungen 2 bis 7 wurden nach der Vorschrift zur Herstellung der Verbindung 8 zu den entsprechenden Di-amino-Derivaten (Verbindungen 9 bis 14) umgesetzt. Diese Diamino-Derivate, die dünnenschichtchromatographisch und
35 IR-spektroskopisch charakterisiert wurden, wurden unmittelbar zur Herstellung der folgenden cis-Platin-Komplexe eingesetzt;

2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-methyl- β -D-glucopyranose (Verbindung 9)

2,4-Di-amino-1,6-anhydro-3-O-decyl-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose (Verbindung 10)

5 2,4-Di-amino-1,6-anhydro-3-O-benzyl-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose (Verbindung 11)

2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-tetrahydro-pyranyl- β -D-glucopyranose (Verbindung 12)

2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-methansul-

10 fonyl- β -D-glucopyranose (Verbindung 13)

3-O-Acetyl-2,4-di-amino 1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose (Verbindung 14)

15 Beispiel 3 (Herstellung von Platinkomplexen)

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid (Verbindung 15)

20 5 g (29 mMol) Verbindung 8 wurden in 30 ml destilliertem, entgastem Wasser gelöst. Unter Rühren wurde die Lösung innerhalb 2 Stunden zu 13,6 g Kaliumtetrachloroplatinat, gelöst in 30 ml Wasser zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde noch 20 Stunden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur gerührt, wobei im Verlauf der Reaktion die Verbindung 15 als Niederschlag ausfiel. Das Dünnschichtchromatogramm der Reaktionslösung (Laufmittel: Chloroform/Methanol/Wasser 4:4:1, Sprühreagenzien: Ninhydrin und Zinndichlorid) zeigte, daß die Ninhydrin-aktive Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt war. Der Niederschlag wurde bei 0°C abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in DMF und Wasser umkristallisiert. Das Filtrat wurde i.Vak. auf ca. 5 ml Volumen eingeengt und auf 0°C abgekühlt. Die ausgefallene Verbindung 15 wurde in gleicher Weise wie die Hauptfraktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde noch 3 Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 11,8 g (93 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): delta 1-H 5,45s, 2-H 2,16d, 3-H 3,27s, 4-H 2,06d, 5-H 4,63d, 6-H_A 4,14d, 6-H_B 3,43dd, NH 4,72d, 4,87d, 5,51dd, 5,58dd ppm

5

berechnet (%): C 16,91 H 2,83 N 6,57 Pt 45,77 Cl 16,6
gefunden (%): C 16,83 H 2,81 N 6,42 Pt 45,56 Cl 16,7

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

10

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-methyl-
 β -D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid (Verbindung 16)

IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3245-3100, 2950, 1570, 1450

15

berechnet (%): C 19,09 H 3,20 N 6,36 Pt 44,32 Cl 16,1
gefunden (%): C 19,12 H 3,21 N 6,32 Pt 44,18 Cl 16,0

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-3-O-decyl-2,4-di-desoxy-
20 β -D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid (Verbindung 17)

IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3245-3100, 2950-2850

berechnet (%): C 11,82 H 1,98 N 4,59 Pt 32,03 J 41,6
25 gefunden (%): C 11,73 H 1,96 N 4,39 Pt 32,97 J 41,3

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-3-O-benzyl-2,4-di-desoxy-
 β -D-glucopyranose)-platin(II)di-chlorid (Verbindung 18)

30 IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3250, 3200, 3100, 2960, 2900, 1590, 1500

berechnet (%): C 30,24 H 3,51 N 5,42 Pt 37,78 Cl 13,73
gefunden (%): C 30,12 H 3,51 N 5,37 Pt 36,9 Cl 13,51

35 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-tetra-
hydropyranyl- β -D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid
(Verbindung 19)

IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3250, 3200, 3100, 2950, 1590

berechnet (%): C 25,94 H 3,76 N 5,50 Pt 38,31 Cl 13,9
gefunden (%): C 26,01 H 3,78 N 5,43 Pt 38,02 Cl 14,1

5

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-methan-sulfonyl-β-D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid
(Verbindung 20)

10 IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3250, 3200, 2950, 1590

ber. (%): C 16,67 H 2,79 N 5,55 Pt 38,68 Cl 14,06 S 6,35
gef. (%): C 16,52 H 2,80 N 5,45 Pt 38,52 Cl 14,00 S 6,20

15 2N,4N-(3-O-Acetyl-2,4-di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid (Verbindung 21)

IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3250-3200, 2950, 1700, 1610

20 berechnet (%): C 20,52 H 3,01 N 5,98 Pt 41,66 Cl 15,14
gefunden (%): C 20,53 H 3,02 N 5,83 Pt 40,94 Cl 15,02

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-dijodid (Verbindung 22)

25

1,0 g (2,44 mMol) Kaliumtetrachloroplatinat und 4,0 g (24,4 mMol) Kaliumjodid wurden in 15 ml Wasser suspendiert. Nach 30 min wurden in die entstandene Lösung unter Röhren 0,42 g (2,44 mMol) Verbindung 8, gelöst in 5 ml

30 Wasser, innerhalb von 1 Stunde zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß gerührt, wobei die Verbindung 22 als Niederschlag ausfiel. Der Niederschlag wurde bei 0°C abfiltriert, mit Wasser und Ethanol gewaschen und aus

35 Wasser und DMF umkristallisiert.

Das Produkt wurde noch 3 Tage im Hochvakuum getrocknet.

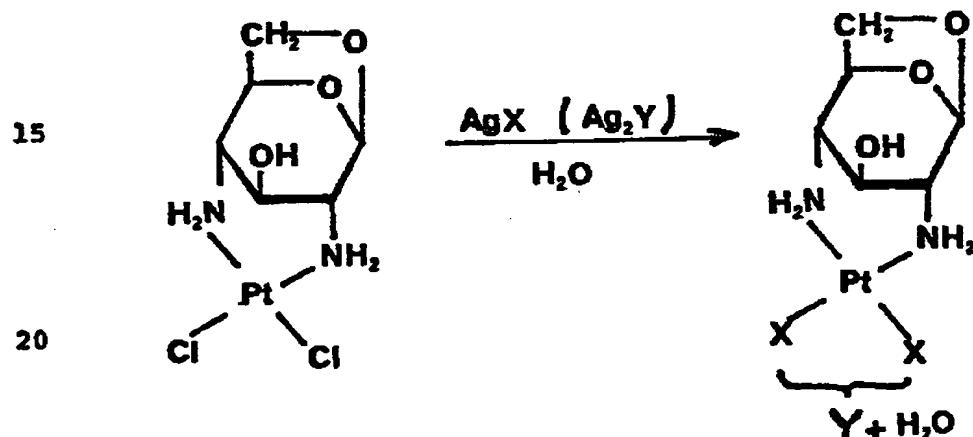
Ausbeute: 1,28 g (86%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): delta 1-H 5,45s, 2-H 2,18d, 3-H 3,28s, 4-H 2,03d, 5-H 4,63d, 6-H_A 4,14d, 6-H_B 3,43dd, NH 4,78d, 4,82d, 5,63dd, 5,59dd ppm

5

berechnet (%): C 11,82 H 1,98 N 4,59 Pt 32,03 J 41,6
gefunden (%): C 11,73 H 1,96 N 4,39 Pt 31,97 J 41,3

10 Beispiel 4 Umsetzung von Verbindung 15 mit Silber(I)salzen von anorganischen und organischen Säuren



Hierbei bedeuten X ein einwertiges Anion wie Nitrat, Ace-
tat, Trifluoracetat, Trifluorsulfonat, Toluolsulfonat,
Perchlorat etc. und Y ein zweiwertiges Anion wie Sulfat
oder Carbonat, wobei die Platinverbindung auch als Aquo-
Komplex vorliegen kann.

Die IR-spektra dieser Verbindungen stimmen weitgehend
überein mit den Banden der Diamino-Ligande und unterscheiden sich nur in den Banden, die für das betreffende Anion charakteristisch sind.

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-gluco-pyranose)-platin(II)-dinitrat (Verbindung 23)

10 g (23,47 mMol) Verbindung 15 wurden in 500 ml destilliertem Wasser gelöst. Nach Zugabe von 7,97 g Silbernitrat wurde der Reaktionsansatz 40 Stunden bei RT unter Lichtausschluß geführt. Dann wurde das ausgefallene Silberchlorid abfiltriert und das Filtrat wurde i.vak. unter Lichtausschluß auf 40 ml Volumen eingeengt. Die hierbei ausgefallene Verbindung 23 wurde abfiltriert und 2 Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 10,68 g (95%)

IR (KBr, cm⁻¹): 3400, 3200, 3150, 1600, 1500, 1390, 1275

15

berechnet (%): C 15,03 H 2,52 N 11,68 Pt 40,70

gefunden (%): C 15,21 H 2,54 N 11,72 Pt 39,92

Analog der Vorschrift zur Herstellung der Verbindung 23
20 wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-gluco-pyranose)-platin(II)-diacetat (Verbindung 24)

25 berechnet (%): C 25,37 H 3,83 N 5,91 Pt 41,21

gefunden (%): C 25,42 H 3,87 N 5,63 Pt 40,02

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-gluco-pyranose)-platin(II)-bis(trifluoracet (Verbindung 25)

30

berechnet (%): C 20,66 H 2,08 N 48,19 Pt 33,56 F 19,61

gefunden (%): C 20,73 H 2,09 N 47,83 Pt 32,82 F 19,21

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-gluco-pyranose)-platin(II)-bis(trifluormethansulfonat)
(Verbindung 26)

ber. (%): C 14,70 H 1,85 N 4,28 Pt 29,85 S 9,81 F 17,4
 gef. (%): C 14,72 H 1,91 N 4,26 Pt 29,47 S 9,73 F 17,2

5 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-bis(p-toluolsulfonat) (Verbindung 27)

berechnet (%): C 34,41 H 3,75 N 4,01 Pt 27,96 S 9,19
 gefunden (%): C 34,52 H 3,69 N 3,91 Pt 27,55 S 9,03

10 2N,4N(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-diperchlorat (Verbindung 28)

berechnet (%): C 13,00 H 2,18 N 5,05 Pt 35,20 Cl 12,8
 gefunden (%): C 12,85 H 2,14 N 5,01 Pt 35,07 Cl 12,7

15

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-hydroxid (Verbindung 29)

20 5 g (10,43 mMol) Verbindung 23 wurden in 250 ml Wasser gelöst. Unter Rühren wurden 25 g Ionenaustausch-Harz (Dovex, Type 1 x 8; Aktivierung mit 10N NaOH) zugegeben. Nach 30 min zeigte das Dünnschichtchromatogramm (n-Butanol/Eisessig/Wasser 5:3:2, Cellulose-Folie), daß der Austausch des Nitrates durch Hydroxyl vollständig abgelaufen war. Nach Abfiltrieren des Harzes wurde das Filtrat zur Trocknung unter Lichtausschluß i.Vak. eingeengt.

Ausbeute: 3,7 g (91%) $\Delta\epsilon_{258}^{20} = -23^\circ$ (c = 1 H₂O)
 IR (KBr, cm⁻¹): 3500-2900, 1600, 1200

30

berechnet (%): C 18,51 H 3,62 N 7,19 Pt 50,11
 gefunden (%): C 18,23 H 3,65 N 7,01 Pt 49,63

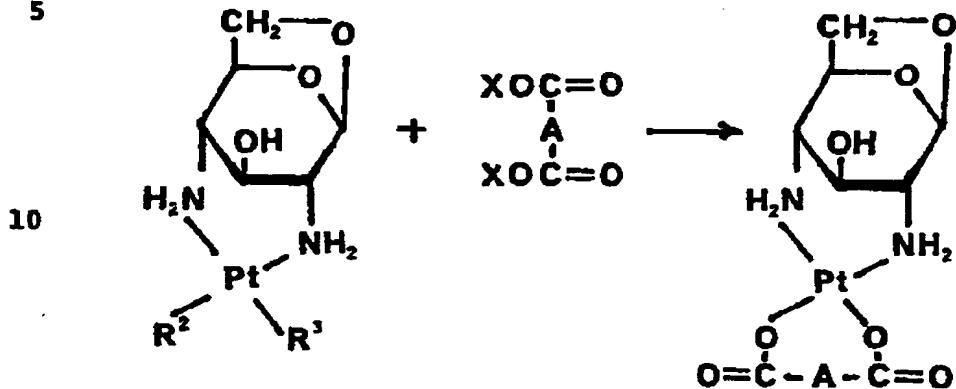
Beispiel 5

35

Die Herstellung von weiteren cis-Platin-Komplexen er-

folgte nach folgender Gleichung ausgehend von Verbindungen 23 und 29,

5



15

wobei R^2 und R^3 entweder NO_3^- oder OH^- , X = H oder Alkalialsalz wie Natrium, Kalium und $OOC-A-COO^-$ Anion einer Di-, Oligo- oder Polycarbonsäure bedeuten.

20 a) Herstellung von cis-Platin-Komplexen ausgehend von Verbindung 23

$2N,4N-(2,4\text{-Di-amino-}1,6\text{-anhydro-}2,4\text{-di-desoxy-}5\text{-D-glucopyranose})\text{-platin(II)-malonat}$ (Verbindung 30)

25

3,4 g (7,1 mMol) Verbindung 23 wurden in 50 ml H_2O gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,05 g (7,1 mMol) Natriummalonat, gelöst in 10 ml Wasser, langsam zuge-tropft. Nach 16 Stunden Röhren unter Lichtausschluß zeigte das Dünnschichtchromatogramm (*n*-Butanol/Eis-essig/Wasser 5:3:2), daß die Umsetzung abgeschlossen war. Die Reaktionslösung wurde auf ca. 5 ml eingeeengt, wobei die Verbindung 30 ausgefallen ist. Der Niederschlag wurde noch mit Eiswasser gewaschen und anschließend 3 Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2 g (62%) $\text{[\Delta]}_{589}^{20} = -21^\circ$ (c = 1 H₂O)
13C-NMR (90 MHz, D₂):

berechnet (%): C 23,63 H 3,08 N 6,12 Pt 42,66
5 gefunden (%): C 23,72 H 3,11 N 6,10 Pt 41,97

b) Herstellung von cis-Platin-Komplexen ausgehend von Verbindung 29

10 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-malonat (Verbindung 30)

15 5 g (12,8 mMol) Verbindung 29 wurden in 50 ml destilliertem Wasser gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,33 g (12,8 mMol) Malonsäure, gelöst in 5 ml Wasser, unter Röhren und Lichtausschluß zugetropft. Nach 6 Stunden wurde die Reaktionslösung i.Vak. eingedampft und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

20 Ausbeute: 5,8 g (98%) $\text{[\Delta]}_{589}^{20} = -21^\circ$ (c = 1 H₂O)

berechnet (%): C 23,63 H 3,08 N 6,12 Pt 42,66
gefunden (%): C 23,52 H 3,12 N 6,03 Pt 41,92

25 Nach der Methode a) bzw. b) wurden folgende cis-Platin-Komplexe hergestellt. Diese Verbindungen wurden meist IR-spektroskopisch bzw. NMR-spektroskopisch charakterisiert.

30 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-oxalat (Verbindung 31)

berechnet (%): C 21,67 H 2,72 N 6,32 Pt 44,01
35 gefunden (%): C 21,91 H 2,78 N 6,21 Pt 43,73

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-hydroxymalonat (Verbindung 32)

berechnet (%): C 22,84 H 2,98 N 5,91 Pt 41,21
5 gefunden (%): C 22,62 H 2,97 N 5,82 Pt 40,73

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-cyclobutan-1,2-dicarboxylat
(Verbindung 33)

10 berechnet (%): C 28,97 H 3,64 N 5,63 Pt 39,22
gefunden (%): C 28,91 H 3,71 N 5,42 Pt 38,71

15 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-cyclobutan-1,1-dicarboxylat
(Verbindung 34)

berechnet (%): C 28,97 H 3,64 N 5,63 Pt 39,22
gefunden (%): C 28,73 H 3,61 N 5,43 Pt 39,02

20 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-2,5,8-trioxanonan-1,9-dicarboxylat
(Verbindung 35)

25 berechnet (%): C 29,22 H 4,20 N 4,86 Pt 33,90
gefunden (%): C 29,31 H 4,20 N 4,73 Pt 33,32

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-3-carboxyphthalat (Verbindung 36)

30 berechnet (%): C 31,98 H 2,86 N 4,97 Pt 31,95
gefunden (%): C 31,83 H 2,81 N 4,83 Pt 31,27

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-4-carboxyphthalat (Verbindung 37)

berechnet (%): C 31,98 H 2,86 N 4,97 Pt 31,95
gefunden (%): C 31,73 H 2,85 N 4,79 Pt 30,96

5 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-maleinat (Verbindung 38)

berechnet (%): C 25,59 H 3,00 N 5,96 Pt 41,56
gefunden (%): C 25,67 H 3,02 N 5,82 Pt 40,73

10 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-aconit (Verbindung 39)

berechnet (%): C 27,38 H 2,87 N 5,32 Pt 37,06
gefunden (%): C 27,32 H 2,84 N 5,10 Pt 36,38

15 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-Komplex mit Polyglutaminsäure (Verbindung 36)

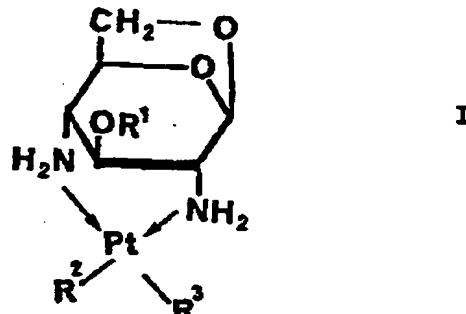
20 80,4 mg Poly-D-glutaminsäure (MG 4000) wurden in 2 ml Wasser gelöst und mit 0,5 N NaOH auf pH 6,5 eingestellt. Diese Lösung wurde zu 150 mg (0,313 mMol) Verbindung 23, gelöst in 15 ml Wasser, zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren wurde die entstandene Suspension of 0°C abgekühlt
25 und abfiltriert. Der abfiltrierte Niederschlag wurde noch mit Eiswasser gewaschen und in Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 150 mg
berechnet (%): Pt 27,3
30 gefunden (%): Pt 26,8

Patentansprüche:

1. Verbindung der allgemeinen Formel I

5



10

worin

15

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen oder eine in der Kohlenhydratchemie übliche Schutzgruppe, besonders eine Benzyl-, Tetrahydropyran-, Acetyl-, Halogenacetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl- oder para-Toluolsulfonyl-Gruppe,
R² und R³ gleich sind und Chlorid, Bromid oder Jodid oder Hydroxy, Nitrat, Acetat, Trifluoracetat, Trifluormethansulfonat, Toluolsulfonat oder Perchlorat oder

20

R² Sulfat oder Carbonat und R³ H₂O oder

25

R² und R³ zusammen das Dianion einer organischen Säure, besonders der Oxal-, Malon-, Hydroxymalon-, Bernstein-, Malein-, Aconit-, 3,6,9-Trioxaundecandi-, 1,1- oder 1,2-Cyclobutandicarbon-, 3- oder 4-Carboxyphthal- oder 3,4-Dicarboxyphthalsäure oder R² und R³ zusammen eine wiederkehrende anionische Einheit einer polymeren Verbindung, besonders Dextran-, Chondroitin- oder Galactansulfat, Polyglutaminsäure oder Polyitaconsäure darstellen.

30

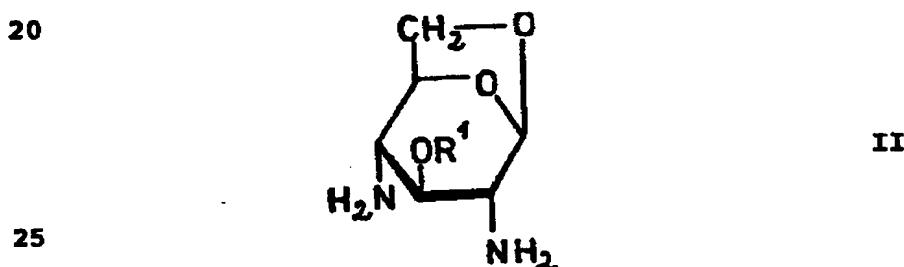
2. Verbindung der allgemeinen Formel I, worin

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen oder eine Benzyl-, Tetrahydropyra-

nyl-, Acetyl- oder Methansulfonylgruppe,
 R² und R³ gleich sind und Chlorid, Jodid, Nitrat,
 Hydroxy, Acetat, Trifluoracetat, Trifluormethansulfo-
 nat, Toluolsulfonat oder Perchlorat oder
 5 R² Sulfat oder Carbonat und R³ H₂O oder
 R² und R³ zusammen das Dianion von Oxal-, Malon-,
 Hydroxymalon-, Bernstein-, Malein, Aconit-, 3,6,9-
 Trioxaundecandi-, 1,1- oder 1,2-Cyclobutanddicarbon-,
 3- oder 4-Carboxyphthal- oder 3,4-Dicarboxyphthal-
 10 säure oder
 R² und R³ zusammen eine wiederkehrende anionische
 Einheit einer polymeren Verbindung, besonders Dextransul-
 15 fat, Chondroitinsulfat, Galactansulfat, Polygluta-
 minsäure oder Polyitaconsäure darstellen.

15 3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach An-
 spruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe
 mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen oder eine in der
 Kohlenhydratchemie übliche Schutzgruppe, besonders
 30 eine Benzyl-, Tetrahydropyranyl-, Acetyl-, Halogen-
 acetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl- oder para-Toluol-
 sulfonyl-Gruppe ist, mit K₂PtX₄, worin X ein Chlorid-
 oder Jodid-Ion darstellt, in Gegenwart eines Lösungs-
 mittels wie Wasser, DMF oder DMSO oder deren Mischun-
 35 gen mit THF, Dioxan, Methanol oder Ethyenglycoldi-
 methylether bei einer Temperatur von 0°C bis 80°C,

0167071

- 25 -

HOE 84/B 013

bevorzugt 10°C bis 40°C, in an sich bekannter Weise
zu einem Reaktionsprodukt der allgemeinen Formel I
umsetzt, in der R¹ die oben angegebene Bedeutung be-
sitzt und R² und R³ Chlorid oder Jodid bedeuten, und
5 diese Verbindung gegebenenfalls in eine weitere Ver-
bindung nach Anspruch 1 umsetzt.

**4. Verwendung einer Verbindung nach Anpruch 1 in einem
Arzneimittel.**

10